Aus der Frauenklinik des Kantonsspitals St.Gallen
Chefarzt: PD. Dr. med. O. Käser

Der Einfluß verschiedener hypotensiver Substanzen auf die Nieren-Clearance bei Schwangerschaftstoxikosen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

1955

Vorgelegt von
ERNST HOCHULI
von Reitnau

1955
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Aus der Frauenklinik des Kantonsspitals St. Gallen
Chefarzt: PD. Dr. med. O. Käser

Der Einfluß verschiedener hypotensiver Substanzen auf die Nieren-Clearance bei Schwangerschaftstoxikosen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

Vorgelegt von
ERNST HOCHULI
von Reitnau

1955
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag
von Herrn Prof. Dr. *Koller*

Tag der Promotion: 3. März 1955

MEINER FAMILIE

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/dereinflubversch0000unse

I. Einleitung

Nach der heute allgemein vertretenen Ansicht spielt der generalisierte Arteriolospasmus eine zentrale Rolle in der Pathogenese der hypertensiven Spättoxikose. Die Ursache dieser allgemeinen Gefäßverengerung ist allerdings noch nicht bekannt. Pressorische Stoffe, wie sie von *Anselmino*, *Dexter* und *Haynes* u. a. festgestellt wurden, konnten von Nachuntersuchern, wie *Page* u. a., im Blut von Toxikose-Patientinnen nicht nachgewiesen werden. Trotz diesen negativen Befunden glauben *Assali* u. Mitarb. auf Grund ihrer Ergebnisse mit verschiedenen pharmakologischen Tests, daß vorwiegend humorale Faktoren für die Hypertension der Schwangerschaftstoxikose verantwortlich seien. Nach ihrer Ansicht wird der Blutdruck in der normalen Gravidität vorwiegend nervös, bei den Spätgestosen vorwiegend humoral gesteuert.

Eine kausale Therapie der Spättoxikose ist so lange nicht möglich, als die Ursache dieses Krankheitsbildes nicht bekannt ist. Als symptomatische Maßnahmen kommen, abgesehen von der Beendigung der Schwangerschaft, in Frage:

1. eine Dämpfung der cerebralen Übererregbarkeit mit Sedativa oder Hypnotica;
2. eine Senkung des erhöhten Gefäßwiderstandes mit hypotensiven Medikamenten oder Methoden.

Die erste Behandlungsform mit Barbituraten oder Opiaten hat gegenüber der zweiten den Nachteil, daß das mütterliche und kindliche Atemzentrum gehemmt und damit eine bereits bestehende Gewebshypoxie bzw. eine kindliche Asphyxie verstärkt werden kann.

Der Zweck einer sogenannten hypotensiven Behandlung ist nun nicht in erster Linie die Senkung des erhöhten Blutdruckes, obschon diese zur Vermeidung apoplektischer Insulte ebenfalls nützlich ist, sondern eine Verbesserung der Organdurchblutung durch Beseitigung des allgemeinen Arteriolospasmus. Es wird heute allgemein angenommen, daß eine Gehirnhypoxie der wichtigste Faktor bei der Entstehung präeklamptischer und eklamptischer Symptome ist.

Eine Blutdrucksenkung kann auf verschiedene Weise erreicht werden. Sie ist aber nur dann sinnvoll, wenn sie nicht durch eine Verminderung der zirkulierenden Blutmenge bzw. eine solche des Schlagvolumens erzielt wird.

Der älteste Weg, den Blutdruck zu senken, ist der Aderlaß. Er ist aber heute als Behandlung der Spättoxikose weitgehend verlassen und wird von gewissen Autoren sogar als Kunstfehler bezeichnet. Die Blutdrucksenkung

wird bei diesem Verfahren – wenn überhaupt – nur durch eine Verminderung der zirkulierenden Blutmenge erreicht. Die Hypotension geht dann sehr leicht in einen unter Umständen irreversiblen Kollaps über. Ein weiterer Nachteil der Methode ist der, daß der Organismus eines Teiles seiner Sauerstoffträger sowie wichtiger Eiweißstoffe beraubt wird.

Weitere Möglichkeiten einer hypotensiven Behandlung stellen die Leitungsanästhesien und die Anwendung von Ganglienblockern dar. Beide wirken peripher, durch Ausschaltung nervöser vasokonstriktorischer Impulse. Sofern sie den nephropathischen Blutdruck überhaupt senken, geschieht es offenbar mehr durch eine Erweiterung der venösen Strombahn («venous pooling», *Garber, Assali* u. Mitarb.) als durch eine Beseitigung des Arteriolospasmus.

Schließlich kann der Blutdruck durch eine Reihe neuerer Medikamente, die teils vorwiegend peripher auf die Gefäße, teils vorwiegend zentral auf das Vasomotorenzentrum wirken, gesenkt werden. Es handelt sich um gewisse Veratrumalkaloide, die Phthalazinkörper und das Reserpin, welche nach den bisherigen Untersuchungen und bei richtiger Dosierung alle zu einer Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes führen können, ohne die zirkulierende Blutmenge oder das Schlagvolumen zu vermindern.

II. Fragestellung

Es handelte sich nun darum festzustellen, wie die Nierenfunktion mit der bei uns üblichen hypotensiven Behandlung der Spättoxikose beeinflußt wird. Diese Frage sollte mit Hilfe der Nieren-Clearance, als der heute zuverlässigsten Methode der Nierenfunktionsprüfung, entschieden werden.

Daß die Nierenfunktion bei der Schwangerschaftstoxikose vielfach gestört ist, ist bekannt (Lit. siehe bei *Lanz* und *Hochuli*). Eigene Untersuchungen (*Lanz* und *Hochuli*) zeigten, daß die Nierenplasmadurchblutung bei der Präeklampsie im Vergleich zu den Werten in der normalen Schwangerschaft an der unteren Grenze der Norm oder erniedrigt ist. Das Glomerulumfiltrat und die Filtrationsfraktion waren in der Mehrzahl der Fälle deutlich herabgesetzt. Vor und während des eklamptischen Anfalles beobachtet man eine starke Einschränkung beider Nierenfunktionen, offenbar als Folge eines zunehmenden Arteriolospasmus. Ähnliche Befunde erhielt *McCall* bei der Prüfung der Gehirndurchblutung, welche bei der Präeklampsie normal, bei der Eklampsie stark eingeschränkt ist. Bei einer Gruppe von sicher oder wahrscheinlich vorbestehenden Hypertonien mit superponierter Toxikose fanden wir entsprechend der heterogenen Zusammensetzung des Patientenmaterials ganz verschiedene Clearance-Werte.

Über den Einfluß verschiedener hypotensiver Medikamente auf die Nieren-Clearance wurde bis jetzt besonders von *Assali* u. Mitarb., *Friedberg, de Alvarez, Käser, Lanz* und *Hochuli* berichtet. Auf die Ergebnisse soll später eingegangen werden.

III. Methodik

Unter Clearance einer harnpflichtigen Substanz versteht man diejenige Plasmamenge, welche während einer Minute vollständig von der betreffenden Substanz gereinigt wird. Dies bedeutet in einer Formel ausgedrückt:

$$\text{Clearance in cm}^3\text{/Min. einer Substanz «X»} = \frac{\text{Urinkonz. «X»} \times \text{Urinvol./Min.}}{\text{Plasmakonz. «X»}}$$

Die Nierenfunktion, welche aus komplizierten und äußerst differenzierten Vorgängen besteht, setzt sich aus glomerulärer Ultrafiltration, tubulärer Rückresorption und tubulärer Sekretion zusammen. Heute gelingt es, mit der Clearance bestimmter Stoffe diese Partialfunktionen der Niere zu erfassen.

Smith fand 1937 als erster im Polysaccharid Inulin eine Substanz, die aus dem Körper unverändert durch die Glomerula filtriert und in den Tubuli weder rückresorbiert noch sezerniert wird. An Stelle von Inulin können auch Mannitol, Kreatinin und Natriumthiosulfat, welche ähnliche Eigenschaften aufweisen, zur Bestimmung des Glomerulumfiltrates benutzt werden. Normalerweise beträgt das Glomerulumfiltrat in einer gewissen Abhängigkeit von Alter und Geschlecht (*Schettler*) 110–130 cm³/Min.

Zur Bestimmung der Nierendurchblutung verwendet man Diodrast oder Paraaminohippursäure; Substanzen, welche bei einer bestimmten Konzentration im Plasma während eines einzigen Durchflusses durch die intakte Niere vollständig ausgeschieden werden. Unter normalen Umständen beträgt die «wirksame Plasmadurchblutung» der Niere 600–800 cm³/Min. Wir sprechen von wirksamer Plasmadurchblutung, weil möglicherweise nicht alles Nierengewebe an der Paraaminohippursäureausscheidung beteiligt ist und zudem die Paraaminohippursäure nur aus dem Plasma eliminiert wird, da sie nicht in die Erythrocyten diffundiert (*Spühler*). Durch eine kontinuierlich gesteigerte Plasmakonzentration kann auch die maximale tubuläre Exkretion gewissermaßen im Titrationsverfahren ermittelt werden. Der Gesamtnierenblutstrom läßt sich aus der wirksamen Plasmadurchblutung unter Berücksichtigung des Hämatokrits einfach berechnen.

Als Filtrationsfraktion (FF) bezeichnen wir den Quotienten aus den Werten für das Glomerulumfiltrat und denjenigen für die Plasmadurchblutung. Sie beträgt normalerweise $0{,}2 \pm 0{,}02$, was bedeutet, daß ungefähr ein Fünftel des durch die Niere strömenden Plasmas glomerulär filtriert wird.

Unsere Untersuchungen wurden an der nüchternen Patientin nach der Originaltechnik von *Goldring* und *Chasis* durchgeführt. Zur Bestimmung des Glomerulumfiltrates verwendeten wir Natriumthiosulfat (Thio); mit der Paraaminohippursäure (PAH)-Clearance berechneten wir die Nierenplasmadurchblutung.

Technisch gingen wir dabei folgendermaßen vor:

Zuerst wird bei der liegenden Patientin ein Katheter in die Blase eingeführt. Der daraus entnommene Urin wird zur Bestimmung des Urinleerwertes verwendet. Aus

einer Cubitalvene wird darauf mit einer Flügelnadel Blut zur Bestimmung des Blutleerwertes entnommen und die erste Dauertropfinfusion mit den beiden Testsubstanzen (2–4 cm³ 20%-PAH und 80–100 cm³ 10%-Thio in 200 cm³ physiologischer Kochsalz- oder 5%-Glukoselösung) angeschlossen. Während 15 Minuten wird diese Lösung rasch infundiert. Anschließend erhält die Patientin eine zweite Dauertropfinfusion, die in 200 cm³ Lösung 7–8 cm³ 20%-PAH und 20–40 cm³ 10%-Thio enthält und mit einer Tropfenzahl von 60 pro Minute infundiert wird. Nachdem so ein bestimmtes Konzentrationsgleichgewicht der Testsubstanzen erreicht wird, kann mit der Clearance im engeren Sinne begonnen werden.

Zuerst wird die Blase mit Aqua dest. und Luft leer gespült und dieser Urin (U_1) verworfen. 3 Minuten vor der Mitte der ca. 15–20 Minuten dauernden Urinsammelperiode wird aus der Cubitalvene des anderen Armes wiederum Blut (B_1) zur Bestimmung der Konzentrationen der Testsubstanzen entnommen. Nach der genau gemessenen Periodendauer (U_1 bis B_1 + 3mal 2 in Minuten) wird die Blase mittels Katheter entleert und vor Beginn der neuen Periode leer gespült.

Mit den während der 3 Perioden erhaltenen Werten für Diurese, Urin- und Plasmakonzentrationen von Thio und PAH können Glomerulumfiltrat und Plasmadurchblutung errechnet werden.

Die Bestimmung des Thio wurde chemisch nach *Newman*, *Gilman* und *Philips*, jene der PAH photometrisch nach *Bratton* und *Marshall* vorgenommen. Alle Analysen wurden doppelt durchgeführt und die Werte auf die Standard-Körperoberfläche von 1,73 m² berechnet (*Dubois* und *Dubois*).

Bei unserer hypotensiven Versuchsreihe wurde die zu prüfende Substanz nach den drei normalen Vorversuchsperioden injiziert. Darauf wurden die Clearance-Werte der nachfolgenden drei bis neun Perioden errechnet und mit denen der Vorperioden verglichen.

IV. Eigene Resultate

Wir führten insgesamt 32 pharmakodynamische Tests bei hypertensiven Zuständen, meistens Präeklampsien, durch.

In 18 Fällen prüften wir die Wirkung von Protoveratrin (Puroverin), zum Teil auch die von Protoveratrin A und B getrennt, auf die Nieren-Clearance. Mit dem Phthalazinpräparat Nepresol unternahmen wir 5, mit dem Vertreter der Ganglienblocker Pendiomid 4 Versuche. Die Anzahl dieser Untersuchungen konnte beschränkt werden, da unsere Versuchsergebnisse mit denen von *Assali* u. Mitarb., von *de Alvarez* wie von *Friedberg* mit Phthalazinen und Ganglienblockern übereinstimmten. Mit Reserpin (Serpasil) führten wir 5 Tests, alle mit einheitlichem Resultat, durch.

Die Änderungen der Nierenfunktion nach der Anwendung dieser Substanzen sollen im folgenden an Hand von typischen Beispielen kurz diskutiert werden.

1. Der Einfluß von Protoveratrin auf die Nieren-Clearance

Protoveratrin ist ein Stoff mit spezifischen Eigenschaften, welcher in bezug auf seine pharmakologische Wirkung noch keineswegs völlig geklärt ist und der den Blutdruck teils reflektorisch, teils über zentrale Angriffspunkte beeinflußt. Reizung von Rezeptoren in Lunge, Aorta, im linken Herzen und besonders im Gebiet der linken Coronararterie und ein Reflex

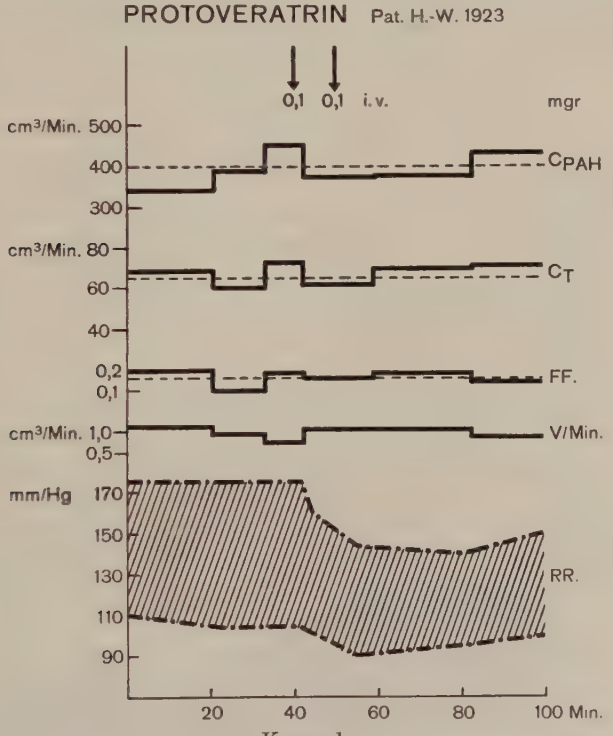
über die afferenten Vagusfasern (*Bezold-Jarisch*-Reflex) werden für die Gefäßerweiterung im Sinne einer aktiven dilatatorischen Wirkung sowie für die Bradykardie verantwortlich gemacht.

Über die Erfahrungen mit Protoveratrin bei Spättoxikosen hat *Käser* ausführlich berichtet (Lit. siehe dort). An dieser Stelle soll nur sein Einfluß auf die Nierenfunktion bei rascher und langsamer Blutdrucksenkung diskutiert werden.

Fall 1. Rasche Blutdrucksenkung mit Protoveratrin.

Patientin H.-W., I-para, geb. 1923, J.-Nr. 393/1953. Eintritt in der 38. Schwangerschaftswoche mit präeklamptischen Zeichen. Kopfschmerzen, Augensymptome, Ödeme; Blutdruck 195 115, Proteinurie 0,2‰. Am 6. Tag bei einem Blutdruck von 175/110 *Clearance*. 2 Tage später Geburtseinleitung und Geburt eines lbfr. ♂ 2960 g/49 cm.

In einem Intervall von 10 Minuten werden 2mal 0,1 mg Protoveratrin i.v. injiziert, was einen raschen Blutdruckabfall von 35 mm/Hg systolisch und 15 mm/Hg diastolisch herbeiführt. Darauf tritt eine nur unwesentliche und vorübergehende, doch eindeutige Verminderung der Plasmadurchblutung und des Filtrates ein. Noch vor Abschluß des Tests steigen beide Werte wieder über die Ausgangslage an (siehe Kurve 1).



Kurve 1.

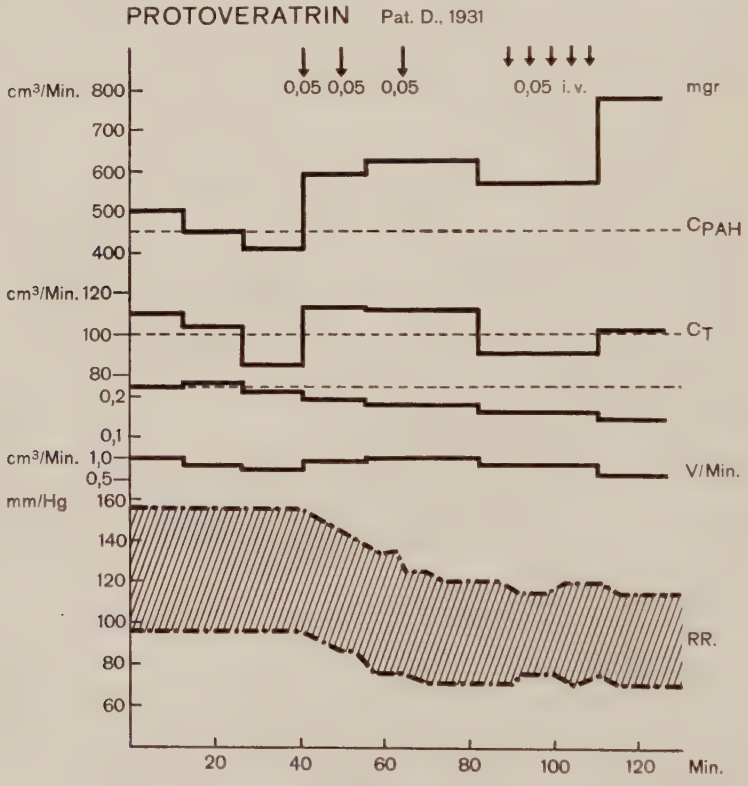
Zeichenerklärung: C_{PAH} = Paraaminohippursäure-Clearance
C_T = Thiosulfat-Clearance
FF = Filtrationsfraktion
V/Min. = Urinvolumen/Minute
RR = Blutdruck

Die Ausgangswerte, eine mäßig erniedrigte wirksame Plasmadurchblutung (400 cm³/Min.), eine stark gesenkte Filtration (65 cm³/Min.) und eine Filtrationsfraktion von 0,16, sind typisch für eine durch die Präeklampsie gestörte Nierenfunktion. Bei der raschen Blutdrucksenkung mit Protoveratrin beobachtet man eine Verschlechterung der Nierenfunktion, welche sich nur langsam wieder verbessert.

Fall 2. Langsame Blutdrucksenkung mit Protoveratrin.

Patientin D., 1-para, geb. 1931, J.-Nr. 481/1953. Eintritt in der 40. Schwangerschaftswoche ohne subjektive präeklamptische Zeichen und mit Geburtsbeginn. Blutdruck 160/130, Proteinurie 0,5‰. Ödeme ±. Wegen Absinkens der Herztöne Beendigung der Geburt durch Forceps. ♂ 2530 g/46,5 cm, weiß-asphyktisch, erholt sich aber rasch. 2 Tage post partum *Clearance* mit einem Blutdruck von 160/95.

Nach fraktionierten Dosen von je 0,05 mg Protoveratrin (Gesamtdosis 0,2 mg i.v.) gelingt es, den Blutdruck in einem Zeitraum von 80 Minuten um 40 mm/Hg systolisch und 25 mm/Hg diastolisch langsam zu senken. Damit wird ein rasches und anhaltendes Ansteigen der Plasmadurchblutung erzielt. Das Glomerulumfiltrat hingegen zeigt einen anfänglich nur zögernden, doch ebenfalls deutlichen Anstieg. Nach 2 Testperioden tritt aber ein sichtbarer Abfall der Filtrationsgröße unter den Mittelwert ein. Erst in der letzten Testperiode stellt man wieder ein leichtes Ansteigen fest (siehe Kurve 2).



Kurve 2.

Die vor dem pharmakologischen Test bestimmten Mittelwerte für die Plasmadurchblutung (450 cm^3/Min.) und das Filtrat (100 cm^3/Min.), bei einer FF von 0,22, weisen auf eine Toxikose bei wahrscheinlich vorbestehender Hypertonie hin. Durch die langsame Blutdrucksenkung mit Protoveratrin erreichen wir eine eindeutige Verbesserung der Nierendurchblutung und in geringerem Maße auch eine solche der Filtrationsleistung.

2. Der Einfluß von Ganglienblockern auf die Nieren-Clearance

Die Anwendung der Ganglienblocker in der Behandlung der hypertensiven Toxikosen geht auf *Stock*, *Assali* und *Garber* zurück, welche wie später auch *Dumoulin* Tetraäthylammoniumsalze verwendeten, damit aber eine nur ungenügende Blutdrucksenkung erzielen konnten.

Pentamethonium- und Hexamethoniumsalze wurden durch *Arnold* und *Rosenheim*, *Penny* und *Shackelton* sowie durch *Digonnet* u. Mitarb. klinisch bei der Toxikose geprüft. Ihre Wirkung wurde als stärker und dauernder angesehen, als die der Tetraäthylammoniumsalze. Die toxischen Erscheinungen, wie Pupillenstarre, Nausea, Erbrechen, Atonie des Magens und des Darmes, und die unterschiedliche Wirksamkeit begrenzten aber die Anwendungsmöglichkeit dieser Präparate.

Randall, *Peterson* und *Lehmann* benutzten als erste Thiophaniumderivate, deren hämodynamische Effekte mit denen des Tetraäthylammoniumchlorides zu vergleichen sind. *Assali* und *Suyemoto* verzeichneten mit Arfonad, einem Thiophaniumderivat, bei normotensiven Schwangeren und bei solchen mit essentieller Hypertonie einen deutlichen Blutdruckabfall, während bei einer Gruppe von normotensiven Nichtschwangeren und Patientinnen mit einer Schwangerschaftstoxikose der Blutdruck nur geringgradig beeinflußt werden konnte. Bei starker Hypotension waren der periphere Widerstand, aber auch das Minutenvolumen stark erniedrigt, was wohl mit einer Verminderung der zirkulierenden Blutmenge zu erklären ist.

Pendiomid, ein N,N,N′,N′-3-Pentamethyl-N,N′-diäthyl-3-azapentylen-1,5-diammonium-dibromid, wurde schon von vielen Autoren zur Behandlung der Toxikose verwendet (Lit. bei *Hauser*). Wie mit den übrigen Blockern werden durch die Hemmung der synaptischen Erregungsübertragung in den peripheren Ganglien sympathische und parasympatische Nervenbahnen in ihrer Reizleitung gestört. Eine völlige Ausschaltung wird aber bei klinischer Dosierung nicht erreicht. Die Hemmung der Vasomotoren führt zu einem gewissen Abfall der Gefäßwiderstände und des Blutdruckes. Das Herzschlagvolumen zeigt bei kleinen Dosen eine nur geringe Verminderung, bei höherer Dosierung tritt jedoch zusammen mit einer erheblichen Blutdrucksenkung ein Abfall des Schlagvolumens bis fast zur Hälfte des Ausgangswertes ein (*Bernsmeier*, *Esser* und *Lorenz*); gleichzeitig kommt es zu einer Abnahme der Nierenfunktion (*Friedberg*). Verglichen mit dem Tetraäthylammoniumbromid wirkt das Pendiomid etwa 10mal stärker und besitzt eine längere Wirkungsdauer (*Bernsmeier* und *Esser*).

Zur Behandlung der hypertensiven Toxikosen erscheinen die Ganglienblocker mit ihren vorwiegend neuralen Angriffspunkten trotz angeblicher Erfolge weniger geeignet. Der toxikotische Blutdruck wird ungenügend beeinflußt, und sein Abfall ist hauptsächlich durch ein Versacken der Blutmassen in die Venen, ein «venous pooling», bedingt. Pendiomid kann bei hypertensiven Toxikosen sogar zu erheblichen Blutdrucksteigerungen führen (*Hauser*).

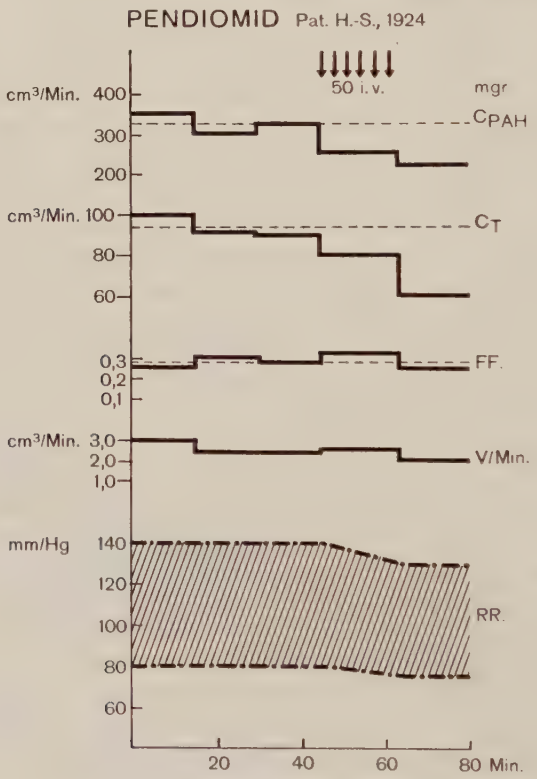
Die ungenügende Wirkung der Blocker läßt sich bei der Toxikose mit der wahrscheinlich vorwiegend durch humorale Faktoren bedingten Hypertonie erklären.

An Hand eines Beispieles soll der Einfluß einer langsamen Blutdrucksenkung mit Pendiomid auf die Nieren-Clearance gezeigt werden.

Fall 3. Langsame Blutdrucksenkung mit Pendiomid.

Patientin H.-S., I-para, geb. 1924, amb. zur *Clearance*, Gravidität mens. V, Gesichts- und Knöchelödeme, Blutdruck zur Zeit der Clearance, nach längerem Klinikaufenthalt 140/80, Proteinurie 6‰. Anamnestisch mehrfach Anginen. Vitium cordis, Foetus mortuus.

Nach der normalen Vorperiodik werden in einem Zeitraum von 20 Minuten fraktioniert total 50 mg Pendiomid i.v. verabreicht. Die damit erreichte Blutdruck-



Kurve 3.

senkung beträgt 10 mm/Hg systolisch und 5 mm/Hg diastolisch. Sowohl die Plasmadurchblutung wie die Werte für das Glomerulumfiltrat zeigen eine wesentliche Verschlechterung während der Testperioden (siehe Kurve 3).

Die vor der Injektion von Pendiomid erhaltenen Mittelwerte mit einer wirksamen Plasmadurchblutung von 325 cm^3/Min., einem Glomerulumfiltrat von 94 cm^3/Min. und einer FF von 0.28 weisen auf einen fortgeschrittenen Grad einer präexistenten Hypertonie mit aufgepfropfter Toxikose hin. Die mit geringer Dosierung und fraktionierter Verabreichung von Pendiomid erhaltene langsame Blutdrucksenkung hatte eine rasche und eindeutige Verschlechterung der Nierenfunktion zur Folge.

3. Der Einfluß von Phthalazinderivaten auf die Nieren-Clearance

Der 1950 von *Gross*, *Druey* und *Meier* entdeckten blutdrucksenkenden Wirkung der Phthalazinderivate folgte seither eine große Zahl tierexperimenteller und klinischer Arbeiten über Apresolin (1-Hydrazinophthalazin) und das in der Schweiz ebenfalls eingeführte Nepresol (1,4-Dihydrazinophthalazin).

Die Phthalazine zeichnen sich durch eine typische, langanhaltende Blutdrucksenkung aus. Diese Wirkstoffe haben offenbar eine vorwiegend periphere Wirkung, mit Neutralisation pressorischer Stoffe und geringen adrenalytischen Eigenschaften. Dazu kommt ein direkter Einfluß auf zentral-nervöse Blutdruckregulationen. Die in verschiedenen visceralen Gefäßgebieten, besonders in denjenigen der A. renalis und mesenterialis tierexperimentell nachweisbare langdauernde Zunahme der Durchblutung spricht dafür, daß eine Verminderung des peripheren Gesamtwiderstandes für die Blutdrucksenkung maßgeblich verantwortlich ist (*Bein*, *Gross*, *Tripod* und *Meier*). *Reubi* konnte mittels der PAH-Clearance auch beim Menschen nach Apresolin eine vermehrte Nierendurchblutung nachweisen. Verschiedene Untersuchungen liegen auch über das Verhalten des Schlagvolumens vor. In den meisten Fällen ließ sich neben einer Zunahme der Herzfrequenz auch eine solche des Schlagvolumens nachweisen (*Moyer* u. a.). Nebenerscheinungen traten bei Apresolin nach *Esselier*, *Lüscher* und *Morandi* bei ca. $^2/_3$ der behandelten Patienten auf und bestanden aus Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen. Hitzegefühl im Kopf, Herzklopfen, Schmerzgefühl in der Herzgegend und Angstgefühl.

Nepresol ist im Tierversuch deutlich weniger toxisch als Apresolin, bei sonst sehr ähnlichem pharmakologischem Verhalten. Klinisch zeichnet sich Nepresol durch eine bessere Verträglichkeit und weniger Nebenerscheinungen aus. Bei den zahlreichen eigenen Fällen beobachteten wir selten wesentliche Nebenerscheinungen. Nie sahen wir uns gezwungen, wegen Unverträglichkeit die Therapie abzusetzen.

Bei der Behandlung der akuten Schwangerschaftstoxikose berichteten u. a. *Assali* und *Suyemoto* über günstige klinische Erfahrungen. Sie fanden nach Anwendung des Medikamentes eine gesteigerte Nierendurchblutung.

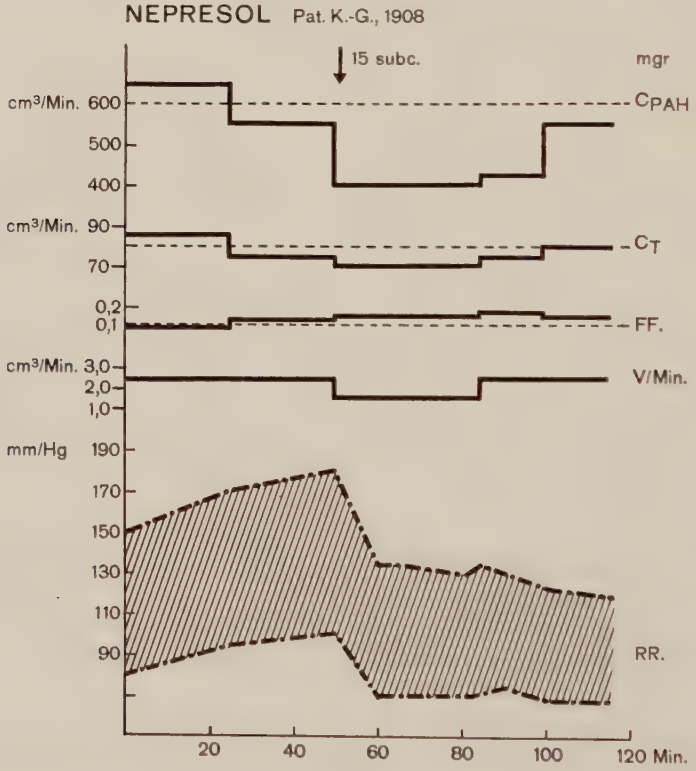
Nach der Auffassung dieser Autoren erhält man mit Apresolin die besseren therapeutischen Resultate als mit ganglienblockierenden oder sympathikolytischen Mitteln. Auch *Friedberg* wies beim nephropathischen Hochdruck einen ausgesprochen blutdrucksenkenden Effekt und eine verbesserte Nierendurchblutung nach.

An den folgenden zwei Fällen soll die Wirkung einer raschen und die einer langsamen Blutdrucksenkung mit Nepresol auf die Nieren-Clearance gezeigt werden.

Fall 4. Rasche Blutdrucksenkung mit Nepresol.

Patientin K.-G., III-para, geb. 1908, J.-Nr. 1161 1953. Normale Geburt eines lbfr. ♀ 3300 g/48 cm. Postpartales Ansteigen des Blutdruckes und präeklamptische Zeichen. 5 Stunden nach der Geburt *Clearance*. In der Anamnese keine Anhaltspunkte für eine vorbestehende Hypertonie.

Auf eine relativ hohe subcutane Einzeldosis von 15 mg Nepresol tritt bereits nach 10 Minuten ein brüsker Blutdruckabfall von 45 mm Hg systolisch und 15 mm Hg diastolisch ein. In der Folge sinkt der Blutdruck noch weiter ab, was wahrscheinlich der subcutanen Depotwirkung zuzuschreiben ist. Sowohl die Durchblutung wie das Filtrat fallen nach der massiven Blutdrucksenkung schlagartig ab. Nach 70 Minuten ist immer noch keine Rückkehr zu den Ausgangswerten zu verzeichnen (siehe Kurve 4).



Kurve 4.

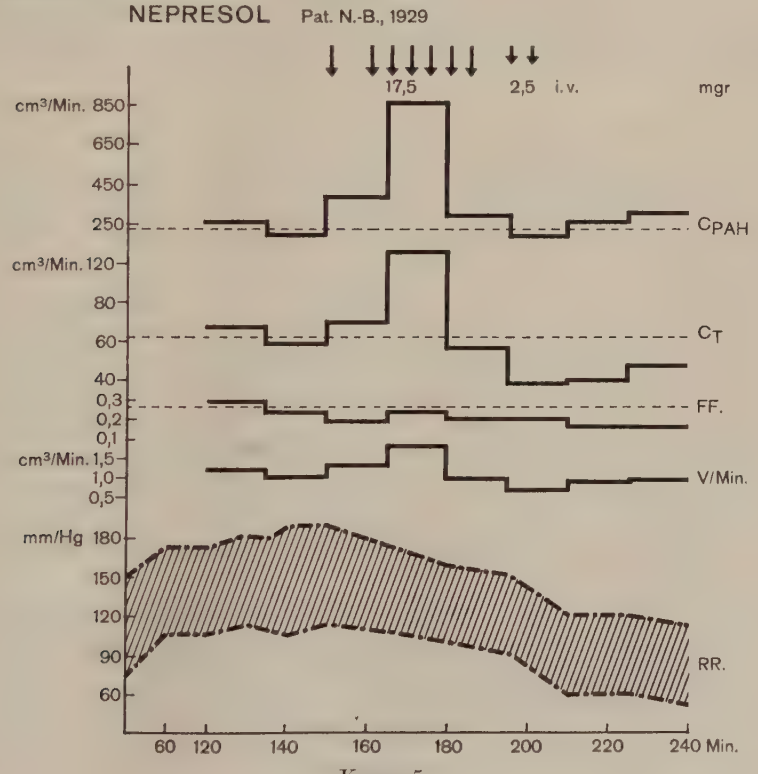
Die rasche Blutdrucksteigerung und die präeklamptische Gefährdung gehen in diesem Fall mit einer zunehmenden Verschlechterung der Nierenfunktion einher, was auf Kurve 4 deutlich zur Darstellung kommt. So muß schon nach zwei Vorperioden mit der Therapie begonnen werden.

Durch die rasche Blutdrucksenkung mit Nepresol erhalten wir eine eindeutige Verschlechterung der Nierenfunktion, die sich erst allmählich wieder verbessert.

Obwohl die Clearance-Werte von 600 cm³/Min. für die Plasmadurchblutung, 80 cm³/Min. für das Glomerulumfiltrat und 0,12 für die FF eher auf eine rein präeklamptisch gestörte Nierenfunktion hinweisen, kann bei dem relativ hohen Alter und der Multiparität der Patientin eine essentielle Hypertonie mit superponierter Toxikose nicht ausgeschlossen werden.

Fall 5. Langsame Blutdrucksenkung mit Nepresol.

Patientin N.-B., I-para, geb. 1929, J.-Nr. 575/1954. Eintritt in der 38. Schwangerschaftswoche mit präeklamtischen Zeichen. Blutdruck 150/110, Kopfschmerzen, Ödeme, Proteinurie $3^{0}/_{00}$, Gewichtszunahme 10 kg. Am Eintrittstag *Clearance*. Am 3. Tag vorzeitiger Blasensprung mit Abgang von meconiumhaltigem Fruchtwasser. Bei Wehenlosigkeit schwankende Herztöne, weshalb aus kindlicher Indikation eine Sectio caesarea gemacht wurde. ♂ 2640 g/46 cm, leicht blau-asphyktisch, erholte sich aber rasch.



Kurve 5.

Wegen der Anfallsgefährdung der Patientin injizieren wir schon nach 2 Testperioden fraktioniert 2,5–1,25 mg Nepresol in einer Gesamtdosis von 20,0 mg i.v. Der Blutdruck läßt sich damit in 120 Minuten um 65 mm/Hg systolisch und 60 mm Hg diastolisch sukzessive senken. Auffallend ist das maximale Ansteigen der Clearance-Werte schon nach minimaler Senkung des Blutdruckes. Die weitere, obschon langsam induzierte Hypotension bringt darauf eine deutliche Verschlechterung der Nierenfunktion mit sich. Erst allmählich zeigt diese wieder eine Tendenz zur Besserung, wobei die Filtrationswerte deutlich nachhinken (siehe Kurve 5).

Die Patientin zeigt schon vor Beginn der Clearance einen kontinuierlich ansteigenden Blutdruck mit zunehmenden präeklamptischen Zeichen. Der anhaltende Blutdruckanstieg mit starker eklamptischer Anfallsgefährdung erklärt die niedrigen Nierenfunktionswerte (Plasmadurchblutung 237 cm^3/Min., Glomerulumfiltrat 62 cm^3/Min., FF 0.26). So stark erniedrigte Werte konnten wir sonst nur bei der Eklampsie nachweisen.

Auffallend ist, daß die maximale Verbesserung der Nierenplasmadurchblutung schon im Beginn der Behandlung bei nur geringer Blutdrucksenkung mit Nepresol eintritt. Im Laufe der weiteren, wenn auch langsamen medikamentösen Hypotension tritt wiederum eine leichte Verminderung der Durchblutung und in vermehrtem Maße auch eine solche des Filtrates ein. Dies bedeutet wohl, daß die hämodynamischen Kompensationsmöglichkeiten bei Erweiterung der peripheren Strombahn offenbar beschränkt sind, bzw. daß es eine gewisse Zeit braucht, bis sich ein neues Gleichgewicht eingespielt hat.

4. Der Einfluß von Reserpin auf die Nieren-Clearance

Eine zunehmende Bedeutung gewinnen in der letzten Zeit auch die Wirkstoffe der indischen Pflanze Rauwolfia serpentina Benth., aus der es gelang, ein neues, stark wirksames Alkaloid, das Reserpin, zu isolieren (*Müller, Schlittler* und *Bein*).

Die tierexperimentellen Untersuchungen (*Bein, Gross, Tripod* und *Meier*) ergaben eine pharmakologisch komplexe Wirkung, wobei einerseits der sedativ-hypnotische und anderseits der blutdrucksenkende Effekt im Vordergrund stehen. Die hypotensive Wirkung ist wahrscheinlich zentraler Natur; die Verminderung des peripheren Widerstandes erfolgt ohne Herabsetzung der Kreislaufleistung. Miosis, Hypothermie und Bradykardie sind ebenfalls zentral bedingt, wogegen der peristaltikfördernde Effekt nicht geklärt zu sein scheint. In den bis jetzt erschienenen Arbeiten wird besonders auf die gute Verträglichkeit und die geringen Nebenerscheinungen hingewiesen, was auch wir bestätigen konnten.

Die sedativ-hypnotische Wirkung ist bei der Behandlung der Präeklampsie bzw. Eklampsie ebenfalls erwünscht. Die cerebrale Übererregbarkeit und damit die Anfallsbereitschaft werden dadurch herabgesetzt. Die im Tierexperiment nachgewiesene Atemhemmung scheint beim Menschen auch in größeren Dosen die bei Opiaten und Barbituraten bekannten Ausmaße nicht zu erreichen, so daß nicht damit zu rechnen ist, daß die bei einer schweren

Toxikose bereits bestehende Gewebshypoxie verstärkt oder das kindliche Atemzentrum inhibiert wird. Spirometrische Untersuchungen über den Einfluß von Reserpin auf die Atemtätigkeit sind gegenwärtig bei uns im Gang.

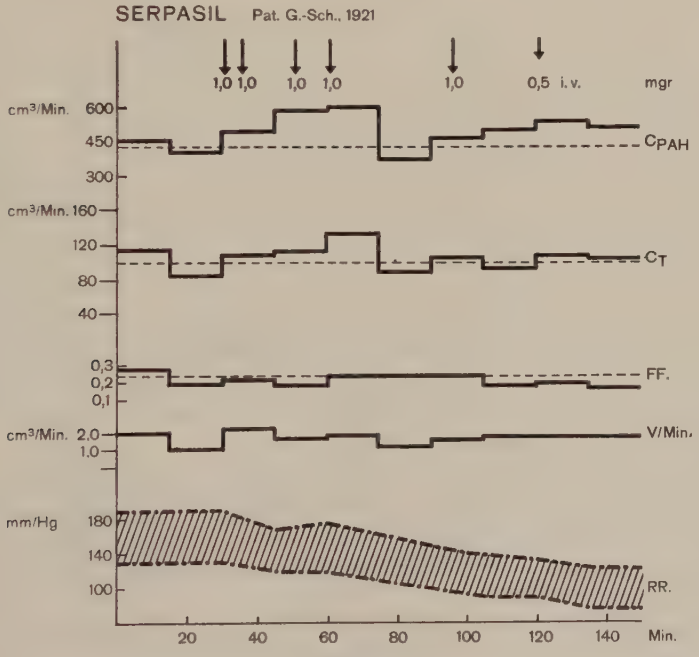
Die Droge wurde zur Behandlung der Hypertonie zuerst von den indischen Autoren *Chopra* u. Mitarb. und *Gupta* u. Mitarb. angewendet. In letzter Zeit sind zahlreiche Arbeiten über die Behandlung der verschiedenen Hypertonien mit dem Reinalkaloid Reserpin (Serpasil) erschienen. Mitteilungen über Erfahrungen in der Anwendung von Reserpin bei Schwangerschaftstoxikosen sind uns dagegen nicht bekannt.

An Hand eines Beispieles möchten wir auf die Beeinflussung der Nieren-Clearance durch i.v. Serpasil-Gaben näher eingehen.

Fall 6. Langsame Blutdrucksenkung mit Serpasil.

Patientin G.-Sch., I-para, geb. 1921, J.-Nr. 610/1954. Eintritt in der 33. Schwangerschaftswoche mit einem Blutdruck von 240/160, ohne subjektive präeklamptische Zeichen. Proteinurie 0,6‰, leichte Knöchelödeme, ausgesprochenes Gesichtsödem. Linke Steißlage, Herztöne positiv. Am folgenden Tag *Clearance*. Am 4. Tag plötzliches Verschwinden der Herztöne und am nächsten Tag Einsetzen der spontanen Wehentätigkeit und Geburt eines macerierten ♂ 1800 g/43 cm. Anamnestisch keine Anhaltspunkte für eine vorbestehende essentielle Hypertonie.

Während der Durchführung des pharmakodynamischen Tests verabreichen wir fraktioniert 0,5–1 mg Serpasil pro dosi, in einer Gesamtdosis von 5,5 mg i.v. Der Versuch wird bei einem Ausgangsblutdruck von 190/130 mm/Hg begonnen. Nach



Kurve 6.

45 Minuten, während einer langsamen Blutdrucksenkung von 30 mm/Hg systolisch und 25 mm/Hg diastolisch, verzeichnen wir nach insgesamt 4 mg Serpasil einen maximalen Anstieg der wirksamen Plasmadurchblutung sowie des Glomerulumfiltrates bis zu Normalwerten. Trotz weiteren gleichförmigen und langsamen Absinkens des Blutdruckes bis zur Norm fallen Filtrat- und Durchblutungswerte steil unter den Ausgangswert und steigen erst in den folgenden Perioden wieder langsam an. Die nach 3 Perioden gefundenen Höchstwerte werden später nicht mehr erreicht (siehe Kurve 6).

Die vor dem pharmakologischen Test bestimmten Mittelwerte ergeben für die wirksame Plasmadurchblutung 427 cm^3/Min., für das Glomerulumfiltrat 98 cm^3/Min.; die FF beträgt 0,23. Nach den nicht eindeutigen Clearance-Werten besteht bei der Patientin der Verdacht auf eine essentielle Hypertonie mit superponierter Toxikose.

Eine rasche Hypotension konnte mit Serpasil nicht herbeigeführt werden: mit der langsamen Blutdrucksenkung erreichen wir zunächst eine starke Verbesserung von Durchblutung und Filtrat. Bei weiterer langsamer Hypotension erfolgt eine plötzliche Verschlechterung der Nierenfunktion, die sich erst allmählich wieder verbessert. Dies ist vermutlich wiederum auf eine begrenzte hämodynamische Adaptationsfähigkeit zurückzuführen.

V. Beurteilung

Unsere Untersuchungen zeigten, daß durch eine gesteuerte blutdrucksenkende Therapie die Nierenfunktion bei schweren hypertensiven Zuständen in der Schwangerschaft sowohl mit Nepresol als mit Puroverin oder Serpasil verbessert werden kann. Pendiomid führte dagegen auch bei langsamem Druckabfall zu einer Verminderung von Durchblutung und Filtrat.

Eine langsame Blutdrucksenkung erwies sich nach unseren Clearance-Ergebnissen als eindeutig günstiger als eine rasche. Oft trat die Verbesserung der Nierenfunktion schon vor dem Manifestwerden der Hypotension auf. Auffallend war, daß die maximale Verbesserung von Nierenplasmadurchblutung und Glomerulumfiltrat schon nach einer geringen Blutdrucksenkung eintrat. Puroverin, Nepresol und Serpasil verhielten sich in dieser Beziehung identisch. Im Laufe der weiteren, wenn auch langsamen medikamentösen Hypotension konnte oft eine vorübergehende Beeinträchtigung beider Nierenfunktionen beobachtet werden, was wohl auf das bei hypertensiven Zuständen labile hämodynamische Gleichgewicht bzw. auf die beschränkten oder langsamen Adaptationsmöglichkeiten des Kreislaufes bei Erweiterung der peripheren Strombahn zurückzuführen ist.

Bei raschem Blutdruckabfall wurde die Nierenfunktion zum mindesten während der Beobachtungszeit durch alle drei Stoffe meist ungünstig beeinflußt.

Für die Therapie der Spätgestosen bedeuten diese Feststellungen, daß

a) eine langsame und nicht zu starke Blutdrucksenkung für die Nierenfunktion günstiger ist und

b) Puroverin, Nepresol und Serpasil sich zu diesem Zwecke besser eignen als die Ganglienblocker.

VI. Zusammenfassung

Einleitend wiesen wir auf die Bedeutung des Arteriolospasmus in der Pathogenese der Schwangerschaftstoxikose und auf die Ziele einer hypotensiven Therapie hin. Die Methodik der Nieren-Clearance und ihre Bedeutung als Nierenfunktionsprüfung wurde besprochen.

An Hand von 32 pharmakodynamischen Untersuchungen bei hypertensiven Zuständen in der Schwangerschaft, meistens Präeklampsien, konnten wir zeigen, daß sowohl Puroverin wie Nepresol oder Serpasil, nicht aber Pendiomid, bei geeigneter Anwendung imstande sind, die Nierenfunktion zu verbessern.

Literaturverzeichnis

de Alvarez, R. R.: Amer. J. Obstet. Gynec. **66,** 1028 (1953).
Anselmino, K. J.: Schweiz. med. Wschr. **80,** 1373 (1950).
Arnold, P., und *Rosenheim, M. L.:* Lancet **257,** 321 (1949).
Assali, N. S.: Obstet. gynec. Surv. **4,** 605 (1949).
Assali, N. S., Brust, A. A., Garber, S. T., und *Ferris, E. B.:* J. clin. Invest. **29,** 290 (1950).
Assali, N. S., und *Prystowsky, H.:* J. clin. Invest. **29,** 1354, 1367 (1950).
Assali, N. S., und *Suyemoto, R.:* Amer. J. Obstet. Gynec. **64,** 1021 (1952).
Assali, N. S., Vergon, J., Tada, Y., und *Garber, S. T.:* Amer. J. Obstet. Gynec. **63,** 978 (1952).
Baird, W. W., und *Assali, N. S.:* Amer. J. Obstet. Gynec. **62,** 1093 (1951).
Bein, H. J., Gross, F., Tripod, J., und *Meier, R.:* Schweiz. med. Wschr. **83,** 336 (1953).
Bein, H. J., Gross, F., Tripod, J., und *Meier, R.:* Schweiz. med. Wschr. **83,** 1007 (1953).
Bernsmeier, A., und *Esser, H.:* Verh. dtsch. Ges. KreislForsch. (1951).
Bernsmeier, A. Esser, H., und *Lorenz, W.:* Schweiz. med. Wschr. **81,** 452 (1951).
Bezold, A. v., und *Hirt, L.:* Unters. physiol. Labor. Würzburg **1,** 73 (1867).
Bratton, A. C., und *Marshall, E. K.:* J. biol. Chem. **128,** 537 (1939).
McCall, M. L.: Amer. J. Obstet. Gynec. **66,** 1015 (1953).
Chopra, R. N., Gupta, J. C., Bose, B. C., und *Chopra, J. C.:* Indian J. med. Res. **31,** 71 (1943).
Dexter, L., und *Haynes, F. W.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **55,** 288 (1944).
Digonnet, L., Bergès, L., Leportier, J., Cahn, J., und *Roy, J.:* Gynéc. et Obstét. **4/II,** 203 (1952).
Dubois, A. E. und *Dubois, E. F.:* Arch. intern. Med. **15,** 868 (1915).
Dumoulin, J. G.: Lancet **260,** 1257 (1951).
Esselier, A. F., Lüscher, W., und *Morandi, L.:* Schweiz. med. Wschr. **83,** 340 (1953).
Friedberg, V.: Geburtsh. u. Frauenheilk. **12,** 474 (1952).
Garber, S. T., Assali, N. S., Kistner, R., und *Prystowsky, H.:* Amer. J. Obstet. Gynec. **60,** 315 (1950).
Goldring, W., und *Chasis, H.:* Hypertension and hypertensive Disease. The Commonwealth Fund, New York (1944).
Gross, F., Druey, J., und *Meier, R.:* Experientia (Basel) **6,** 11 (1950).
Gupta, J. C., Gosh, S., Dutta, A. T., und *Kahali, B. S.:* J. Amer. pharm. Ass. **36,** 416 (1947).
Hauser, A.: Schweiz. med. Wschr. **84,** 845 (1954).
Jarisch, A., und *Richter, H.:* Arch. exp. Path. Pharmak. **193,** 355 (1939).
Käser, O.: Schweiz. med. Wschr. **84,** 171 (1954).

Käser, O., Lanz, R., und *Hochuli, E.:* Congrès intern. Gynéc. et Obstét. Exposition scient. Genève 1954.
Lanz, R., und *Hochuli, E.:* Schweiz. med. Wschr. **85**, 395 und 423 (1955).
Moyer, J. H.: Arch. intern. Med. **91**, 419 (1953).
Müller, J. M., Schlittler, E., und *Bein, H. J.:* Experientia (Basel) **8**, 338 (1952).
Newman, E. V., Gilman, A., und *Philips, F. S.:* Bull. Johns Hopk. Hosp. **79**, 229 (1946).
Page, E. W.: The hypertensive disorders of pregnancy. Charles C. Thomas, Springfield 1953.
Penny, C. J., und *Shackelton, R. P. W.:* Lancet **261**, 617 (1951).
Randall, L. O., Peterson, W. G., und *Lehmann, G.:* J. Pharmacol. **97**, 48 (1949).
Reubi, F.: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **73**, 102 (1950).
Schettler, G.: Medizinische **38**, 1237 (1953).
Smith, H. W.: Physiology of the Kidney. Oxford Press, New York 1937.
Spühler, O.: Zur Physiopathologie der Niere. Huber, Bern 1946.
Stock, F. E.: Lancet **255**, 570 (1948).

Ich möchte nicht unterlassen, Herrn PD. Dr. med. *O. Käser* für die Überlassung des Themas und seine wertvollen und bereitwilligen Anregungen für diese Arbeit herzlichst zu danken.